

en défaut chez nos pleurétiques, je crois que le séro-diagnostic de la tuberculose est appelé à rendre de grands services.

On a pensé que la diazoréaction d'Ehrlich pourrait donner quelques renseignements utiles relativement au diagnostic pathogénique des pleurésies tuberculeuses (Clément). La réaction positive a été constatée au cas de pleurésie tuberculeuse (Georgiewski). La question a été étudiée par mon interne, M. Lœper¹, et par M. Oppenheim. Mais la diazoréaction donne des résultats infidèles et ne peut encore être utilisée pour résoudre le problème qui nous occupe. Nous continuerons cette discussion à la prochaine séance.

1. Lœper et Oppenheim. La diazoréaction d'Ehrlich. *Gazette des hôpitaux*, 23 mai 1901.

DEUXIÈME LEÇON

COMMENT SAVOIR SI UNE PLEURÉSIE SÉRO-FIBRINEUSE FRANCHEMENT AIGÜE EST OU N'EST PAS TUBERCULEUSE ? CULTURES — SÉRO-DIAGNOSTIC — CYTO-DIAGNOSTIC

MESSIEURS,

Le travail d'analyse et de critique auquel je me suis livré dans la précédente leçon, vous prouve que plusieurs moyens peuvent nous conduire au diagnostic pathogénique des pleurésies tuberculeuses aiguës. Les inoculations de liquide pleural aux cobayes, la culture de ce liquide dans un milieu de sang gélosé glycérimé, le séro-diagnostic fait avec la sérosité pleurale mélangée en proportions voulues à une culture liquide du bacille de Koch, tous ces moyens *bien maniés* ont une grande valeur, et rendent de réels services. Néanmoins, pour une raison ou pour une autre, ces divers procédés sont trop souvent en défaut, et ils n'arrivent pas toujours à résoudre le problème que nous avons posé : savoir si une pleurésie aiguë, *a frigore*, est ou n'est pas tuberculeuse.

A ce sujet, un nouveau moyen d'investigation vient de surgir : c'est le cyto-diagnostic, ou diagnostic basé sur la qualité des éléments cellulaires qu'on trouve dans le liquide des pleurésies, et dans les épanchements des séreuses en général. Quelques mots d'explication : à l'attaque des agents pathogènes, quels qu'ils soient, certains éléments cellulaires ré-

pondent par une réaction de lutte et de défense; mais ce ne sont pas toujours les mêmes cellules qui réagissent vis-à-vis des divers agents provocateurs; il y a, suivant le cas, une sorte de *sélection* cellulaire.

Ainsi les polynucléaires neutrophiles ou microphages de M. Metschnikoff englobent des microbes tels que les streptocoques ou les pneumocoques. Les gros mononucléaires ou macrophages ont une action plus puissante; ils absorbent et parviennent quelquefois à détruire le bacille de la tuberculose; ils digèrent couramment de gros éléments cellulaires tels que les hématies et les polynucléaires. Aussi était-il naturel de penser que tel ou tel élément cellulaire retrouvé dans le liquide pleural devait servir de témoin et refléter la nature de l'agent pathogène provocateur. De cette idée est né le cytodagnostic¹.

C'est en 1900, que sous le nom de cyto-diagnostic, MM. Widal et Ravaut² firent paraître leur beau travail plein de déductions précises et d'aperçus nouveaux. Dès lors, la méthode ingénieuse et féconde qu'ils venaient de faire connaître fut partout à l'ordre du jour, et nous l'avons aussitôt mise à profit à la clinique de l'Hôtel-Dieu. Ce que je vais vous en dire ressort directement de leurs travaux et de leurs publications. En voici les traits principaux.

Étant donné un malade atteint de pleurésie, on veut connaître les éléments cellulaires qui sont contenus dans le liquide de cette pleurésie. Pour cela, on retire aseptiquement, au moyen d'une seringue stérilisée, quelques grammes

1. M. Lewkowicz dans un article paru dans la *Presse médicale*, du 17 août 1901 vient de rappeler les travaux de Korczyrski et Wernicki et ceux de Winiarki. J'ai lu en entier ces travaux et je ne vois pas qu'ils puissent figurer dans l'histoire du cyto-diagnostic. En effet, ces auteurs disent que toutes les pleurésies purement séro-fibrineuses n'aboutissant pas à la purulence ou ne ressortissant pas du cancer sont caractérisées par la présence de lymphocytes. Si cette proposition était exacte, le cyto-diagnostic n'existerait pas. La méthode proposée par MM. Widal et Ravaut, est, au contraire basée sur ce fait que la formule varie suivant la nature d'une pleurésie séro-fibrineuse.

2. Widal et Ravaut. Applications cliniques de l'étude histologique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre (pleurésies tuberculeuses). *Société de biologie*, séance du 30 juin 1900.

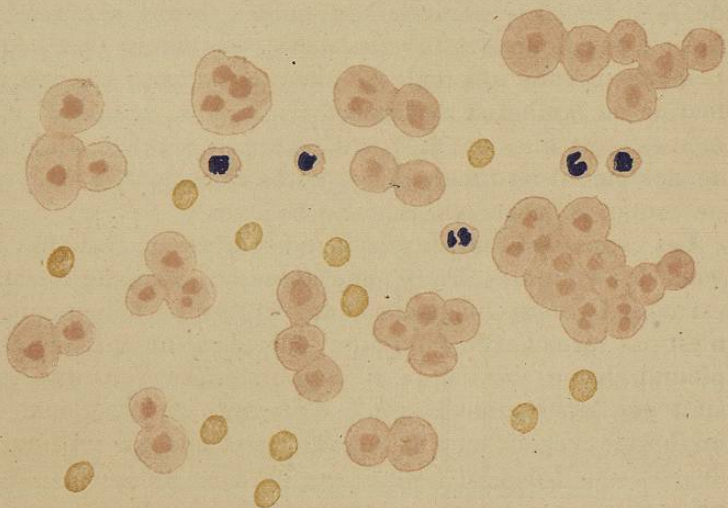
de liquide pleural, on verse ce liquide dans un tube à essai, on centrifuge, et un culot se forme au fond du tube. On décante, de façon à ne laisser dans le tube qu'un peu de liquide qui sert à former une émulsion trouble avec le culot cellulaire délayé. Une goutte de cette émulsion est étalée sur une lamelle de verre, au moyen d'un fil de platine, et on fait des préparations à la thionine, à l'éosine-hématéine et au triacide d'Erlich.

Quand on examine au microscope des préparations provenant de liquides pleuraux, on peut y voir des éléments cellulaires d'aspect varié: globules rouges, leucocytes polynucléaires, grandes cellules mononucléaires, lymphocytes, cellules endothéliales isolées ou fusionnées, placards endothéliaux. Mais ces éléments n'existent pas indifféremment dans toutes les pleurésies; une même pleurésie ne contient pas à la fois, et en quantité, des polynucléaires, des lymphocytes et des cellules endothéliales; abstraction faite des globules rouges qui, eux, existent en proportion plus ou moins grande dans la plupart des liquides pleuraux, tel liquide pleural ne contient presque que des lymphocytes: les polynucléaires et les cellules endothéliales sont absents ou en infime minorité; tel autre liquide pleural ne contient presque que des polynucléaires: les lymphocytes et les cellules endothéliales sont absents ou en infime minorité; enfin, tel autre liquide pleural ne contient presque que des cellules endothéliales et des placards endothéliaux: les lymphocytes et les polynucléaires sont absents ou en infime minorité.

Cette prépondérance parfois exclusive de tel ou tel élément cellulaire dans le liquide d'un épanchement pleural, constitue la formule cellulaire de ce liquide, et conduit au cyto-diagnostic. A ce point de vue, MM. Widal et Ravaut ont admis trois variétés de pleurésies, à chacune desquelles répond un cyto-diagnostic différent.

Une de ces variétés concerne les épanchements pleuraux des cardiaques, des brightiques, des cancéreux, ainsi que les épanchements dus à une irritation ou à une compression de voisinage. Ici, pas d'agents infectieux, par conséquent pas

de lutte cellulaire, mais seulement des actes en partie mécaniques de transsudation et de desquamation; c'est une sorte d'œdème congestif. Pour me servir d'une ancienne expression, il s'agit ici moins d'un *exsudat* que d'un *transsudat*; c'est par transsudation que le liquide entraîne les cellules endothéliales de la séreuse dans le liquide pleural. Aussi ces épanchements pleuraux, dits mécaniques, ont-ils une formule cellulaire qui leur est spéciale; le liquide ne contient habituellement ni lymphocytes ni polynucléaires (du moins, à une première période), on n'y trouve presque exclusivement que les grandes cellules endothéliales qui proviennent de la desquamation de la séreuse.



Sur la préparation que je vous montre ici (planche ci-dessus), vous voyez que ces cellules endothéliales sont très volumineuses par rapport au volume des globules rouges et des leucocytes. Elles sont isolées ou agglomérées, bilobées, trilobées, ou fusionnées en larges *placards endothéliaux* à bords polycycliques. Par coloration à l'éosine-hématéine, on voit que le noyau est beaucoup plus teinté que le protoplasma. Le contour des cellules est à peu près circulaire; toutefois, en placards endothéliaux, le contour des

cellules disparaît dans les points où leur protoplasma se fusionne.

Ces placards endothéliaux, plus ou moins larges et nombreux, caractérisent les pleurésies dites mécaniques, MM. Vidal et Ravaut les ont constatés dans douze cas de pleurésie mécanique; l'autopsie de trois malades atteints de ces pleurésies et d'autre part les résultats négatifs des inoculations intra-péritonéales faites aux cobayes avec le liquide de sept autres pleurésies de même nature, prouvent qu'en pareil cas la tuberculose ne peut être mise en cause. Non seulement ces amas endothéliaux sont la caractéristique des pleurésies mécaniques, mais leur présence dans un liquide pleural permet d'exclure l'hypothèse de la tuberculose pleurale; on ne les trouve pas dans le liquide des pleurésies tuberculeuses, sans doute « parce que la néomembrane tuberculeuse pleurale s'oppose à la desquamation en lambeaux de l'endothélium de la séreuse ». Ces mêmes remarques ont été faites dans notre service: le liquide de nos pleurésies tuberculeuses, très riche en lymphocytes, ne contenait pas de placards endothéliaux.

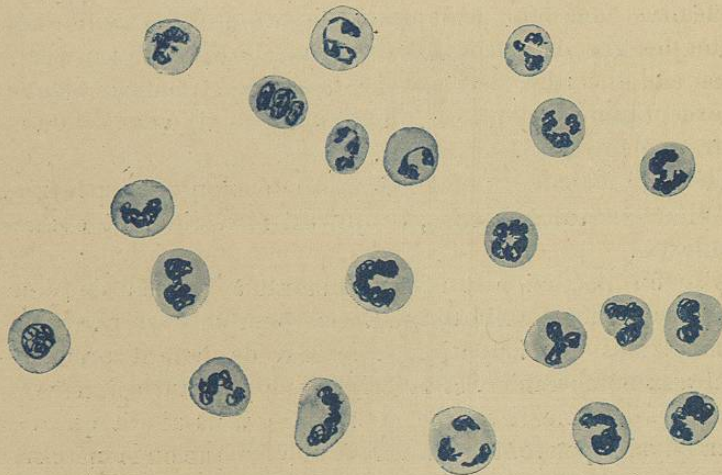
Ces connaissances peuvent être fort utiles en clinique. En voici des exemples. Tout pleurétique qui a craché le sang, est naturellement soupçonné de tuberculose; or, l'hémoptysie n'est pas rare chez le cardiaque; survienne un épanchement pleural chez ce cardiaque, le cyto-diagnostic vous dira aussitôt que son liquide pleural, à placards endothéliaux, est un liquide d'épanchement mécanique et non pas un liquide de pleurésie tuberculeuse, ce qui est bien différent comme pronostic.

J'ai eu l'occasion tout récemment, à propos de deux malades de notre salle Saint-Christophe, de vous parler des hémoptysies des brightiques, le mal de Bright prédisposant aux hémorragies, et le brightique pouvant saigner des bronches comme il saigne du nez. Je vous ai dit que ces hémoptysies peuvent apparaître à une époque où la néphrite ne s'est pas encore démasquée par les grands accidents. Survienne un épanchement pleural chez pareil malade que vous savez avoir eu des hémoptysies, et l'idée de pleurésie

tuberculeuse est la première qui se présente à votre esprit. Vous pratiquez le cyto-diagnostic, vous constatez les placards endothéliaux dans le liquide pleural, et vous voilà renseignés; il s'agit d'épanchement mécanique et nullement de pleurésie tuberculeuse chez un brightique.

Je vous ai dit que les pleurésies mécaniques à placards endothéliaux ne contiennent habituellement pas de lymphocytes; c'est vrai pendant une première phase de la pleurésie; mais, plus tard, les lymphocytes peuvent affluer; néanmoins la présence des placards suffit pour préciser le diagnostic.

Dans une deuxième variété de pleurésie, le liquide pleural a une formule cellulaire toute différente. Il s'agit ici de pleurésies infectieuses aiguës; les agents pathogènes, streptocoque, pneumocoque, bacille typhique, etc., après avoir provoqué des réactions cellulaires de lutte et de défense, peuvent ne plus exister dans le liquide, mais les témoins de cette lutte, cellules phagocytaires ou phagocytes, leucocytes polynucléaires, existent en abondance; on y trouve également des grosses cellules mononucléaires, qui tantôt sont de



grands leucocytes et tantôt dérivent de la séreuse, comme en témoigne parfois la présence de quelques cellules endo-

théliales isolées ou restées absolument normales. En somme, les éléments polynucléaires et mononucléaires caractérisent les pleurésies infectieuses aiguës; les lymphocytes, quand on en trouve, sont au second plan, et l'on n'observe que par exception quelques petits amas endothéliaux à deux ou trois noyaux.

La planche précédente représente la formule cellulaire de ces pleurésies. On y voit une quantité de leucocytes polynucléaires et une grosse cellule uninucléaire.

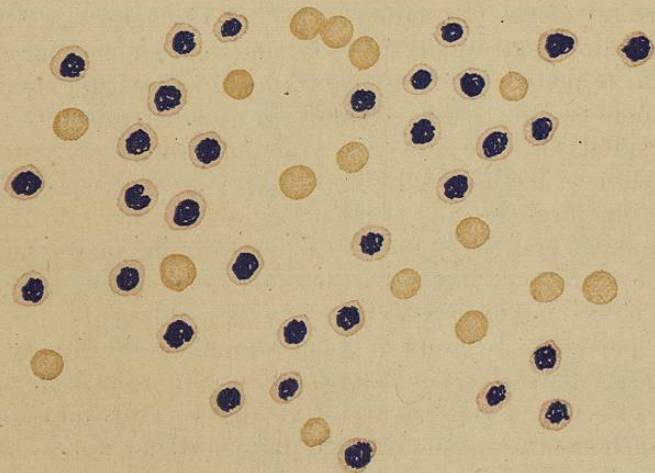
Relativement à ces pleurésies, MM. Vidal et Ravaut donnent les renseignements suivants: « Trois fois sur sept pleurésies typhoïdiques l'abondance relative de grands leucocytes polynucléaires a caractérisé la formule de l'épanchement. Dans le cas d'une pleurésie séro-fibrineuse streptococcique, il n'y avait que des polynucléaires neutrophiles à noyau déformé. Le liquide de la pleurésie séro-fibrineuse pneumococcique est caractérisé par la présence de globules rouges et de quelques lymphocytes, mais surtout par l'abondance des polynucléaires et par l'existence d'un nombre plus ou moins grand de grosses cellules mononucléées dont quelques-unes, véritables macrophages, englobent des polynucléaires dans leur protoplasma ». Ces gros éléments sont tantôt des grands leucocytes mononucléaires, tantôt des cellules endothéliales dérivant de la séreuse. On ne trouve qu'exceptionnellement quelques amas endothéliaux à deux ou trois éléments.

Chez un malade de notre service, salle Saint-Christophe, n° 19, atteint de pleurésie qui devint *fétide* quelques jours plus tard, il n'y avait dans l'épanchement que des leucocytes polynucléaires; les cultures aérobies et anaérobies du liquide ont décelé une flore microbienne des plus variées. Vous trouverez en détail l'histoire de ce malade dans mes leçons sur les pleurésies fétides, putrides et gangreneuses.

Arrivons à la troisième variété de pleurésies, la plus importante de toutes, celle qui répond le mieux à la pleurésie franchement aiguë, dite *a frigore*. En examinant au microscope les préparations faites avec le liquide de cette

pleurésie, on voit que sa formule cellulaire est caractérisée « par la présence presque exclusive de *lymphocytes* très confluents et mêlés à un nombre relativement considérable de globules rouges. Parfois, en même temps que les lymphocytes, qui, à première vue, semblent être les seuls éléments leucocytaires de la préparation, on aperçoit de loin en loin un élément uninucléé ». Les polynucléaires, quand on en constate, sont très peu abondants, ils sont peut-être le résultat d'une infection secondaire. Quant aux placards endothéliaux, ils doivent être bien rares, puisque sur dix-sept cas MM. Vidal et Ravaut ne les ont jamais constatés.

La planche ci-dessous représente la formule cellulaire de cette pleurésie; elle représente les préparations faites avec le liquide pleural de nos sept pleurétiques des salles Saint-Christophe et Sainte-Jeanne : on n'y trouve que des lymphocytes en quantité, et des globules rouges; il n'y a ni polynucléaires ni placards endothéliaux. C'est la reproduction de la description donnée par MM. Vidal et Ravaut.



Eh bien, cette formule cellulaire, cette *lymphocytose pleurale* avec globules rouges, permet de dire que la pleurésie est tuberculeuse. L'examen histologique de la plèvre et les

inoculations dans le péritoine des cobayes avec le liquide de ces pleurésies à lymphocytes confirment leur nature tuberculeuse. L'observation suivante, qui m'a été donnée par M. Vidal, en est un saisissant exemple :

Un jeune garçon de vingt et un ans est pris, le 19 avril dernier, en voyage, des signes d'une pleurésie *a frigore* : frissons répétés, point de côté à droite et toux sans expectoration. Le 27 avril, neuvième jour de la maladie, il entre à la Maison de santé, dans le service de Vidal. Il présentait alors tous les signes d'une pleurésie droite classique : matité aux deux tiers inférieurs de la poitrine en arrière et à droite; abolition des vibrations, disparition du murmure vésiculaire, souffle lointain à l'angle de l'omoplate, égophonie, pectoriloquie aphone, skodisme sous-claviculaire droit. Le foie est légèrement abaissé. Cœur normal; pouls régulier, à 88.

Le 29 avril, on pratique la thoracentèse, et on retire deux litres de liquide citrin. Ce liquide présentait une formule lymphocytaire typique qui était l'indice d'une pleuro-tuberculose. Le lendemain, l'état général est bon, mais la température est élevée et oscille entre 39 et 40 degrés. Le 2 mai, c'est-à-dire quatre jours après la ponction, à cinq heures du matin, le malade se dresse tout à coup sur son lit, étouffe, demande de l'air, pâlit, et meurt en quelques instants.

Résultats de l'autopsie : le poumon gauche est entouré d'adhérences celluluses. Il est rouge et a l'aspect d'un infarctus gorgé de sang; cet état paraît dépendre de l'oblitération des branches gauches de l'artère pulmonaire par un caillot cruorique. Pas de tubercules. Le poumon droit est un peu œdémateux; on n'y trouve aucun tubercule.

La plèvre droite contient 1.500 grammes environ de liquide séro-fibrineux. Les deux feuillets sont accolés au sommet, à la région postérieure et au niveau du diaphragme. L'épanchement est donc collecté dans la région antéro-latérale de la grande cavité pleurale. La plèvre pariétale est épaissie et comme lardacée; la plèvre viscérale a une épaisseur de 1 à 2 millimètres; les deux feuillets sont tapissés par une mince membrane fibrineuse.

La plèvre viscérale se détache assez facilement au som-

met et à la région postérieure; mais la soudure est intime sur une grande partie de la région diaphragmatique. L'examen le plus minutieux des deux plèvres ne permet de découvrir à l'œil nu aucune granulation tuberculeuse.

Le cœur est gros et flasque. Un caillot cruorique s'étend du ventricule droit dans les branches gauches de l'artère pulmonaire; là est peut-être la cause de la mort subite. Les reins sont normaux.

De nombreuses coupes histologiques pratiquées en des points très variés de la plèvre viscérale et pariétale, ont permis de constater partout du tissu de tuberculose; on voit un nombre considérable de cellules géantes au milieu de la gangue fibreuse de la séreuse enflammée. La planche ci-dessous représente ces lésions. Sur cette coupe histologique de la plèvre épaissie, le tissu pleural est infiltré de nombreux éléments cellulaires. On voit au centre de la préparation une cellule géante contenant de nombreux noyaux disposés en couronne à la périphérie de la cellule.



Toute la plèvre viscérale et pariétale n'est en somme qu'une vaste membrane tuberculeuse semée dans toute son étendue de cellules géantes, sans que le poumon ait participé à la tuberculose. Il s'agissait donc là d'une tuberculose locale de la séreuse, pleuro-tuberculose primitive. Le liquide

de cette pleurésie inoculé à des cobayes avait rendu ces animaux tuberculeux.

Cette intéressante observation résume toute la question. Voilà une pleurésie franchement aiguë qu'on eût considérée autrefois comme une pleurésie idiopathique, alors qu'elle était tuberculeuse (pleuro-tuberculose primitive). On pratique l'examen cytoscopique du liquide, on ne trouve que des lymphocytes en quantité ainsi que des globules rouges, et on fait en conséquence le diagnostic de pleurésie tuberculeuse. Plus tard, l'examen histologique de la plèvre et la tuberculose développée chez des cobayes inoculés avec le liquide pleural confirmaient les prévisions du cyto-diagnostic.

Du reste, le cyto-diagnostic a fait ses preuves; à peine né, il a été contrôlé de tous côtés et partout les résultats obtenus ont été concordants¹. Dans notre service de l'Hôtel-Dieu, nous sommes arrivé aux mêmes conclusions.

Le cyto-diagnostic n'est pas seulement applicable aux épanchements pleuraux, la méthode a été généralisée aux épanchements des autres séreuses, péritoine², tunique vaginale, péricarde³, liquide céphalo-rachidien⁴, et dans bien des cas il a permis de reconnaître la nature tuberculeuse de la maladie.

De cette longue discussion, il ressort que nous sommes en possession de procédés multiples destinés à déceler la nature tuberculeuse d'une pleurésie aiguë : inoculation de la séro-

1. Dopler et Tanton. Étude cytologique des épanchements des diverses séreuses. *Société médicale des hôpitaux*, juillet 1901.

2. Tuffier et Milian. *Société de biologie*, séance du 27 avril 1901.

3. Rendu. Péricardite tuberculeuse à grand épanchement. *Société médicale des hôpitaux*, 22 mars 1901. Cyto-diagnostic : hématies en grand nombre, lymphocytes en immense quantité, un petit nombre de polynucléaires, à peine quelques rares cellules endothéliales.

4. Souques et Quisnerne. Cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien dans un cas de méningite tuberculeuse à forme hémiplegique. *Société médicale des hôpitaux*, 21 juin 1901 (lymphocytes, 69,4; polynucléaires 19,3; gros éléments, 11,3). — Vidal, Sicard et Ravaut. Cytodiagnostic de la méningite tuberculeuse. *Société de biologie*, 13 octobre 1900. — Faisans. Cyto-diagnostic dans la méningite (Deux observations). *Société médicale des hôpitaux*, 25 juin 1901.

sité pleurale aux cobayes, injections de tuberculine au malade, culture du liquide dans le sang gélosé glyceriné, séro-diagnostic, cyto-diagnostic, sont autant de procédés qui ont été successivement utilisés et préconisés. Je vous ai dit, chemin faisant, quelle était leur valeur; mais de tous ces procédés, celui qui a ma préférence c'est le cyto-diagnostic, parce qu'il est simple, facile, expéditif et absolument inoffensif. L'avenir dira s'il peut, lui aussi, être pris en défaut.

En somme, chez tout individu atteint de pleurésie, vous devez pratiquer ou faire pratiquer le cyto-diagnostic. Si vous ne pouvez pas le faire vous-même, envoyez le liquide à un laboratoire. Pour cela, vous versez dans un petit tube à essai quelques centimètres cubes du liquide pleural que vous venez de retirer. « Pendant le trajet, il se forme en général une coagulation emprisonnant tous les éléments figurés contenus dans le liquide. Au moment de procéder à l'examen histologique, il suffit de secouer le tout avec des perles de verre, en renversant et redressant alternativement le tube. Quand le liquide s'est troublé au maximum, on le décante, en évitant de prendre la fibrine rétractée, et on le met à centrifuger jusqu'à ce qu'un petit culot se soit formé au fond du tube. » On termine ensuite la préparation ainsi que je vous l'ai indiqué plus haut.

Tout liquide de pleurésie aiguë (le malade fût-il vigoureux et indemne de toute tare) dans lequel vous constatez une abondance de lymphocytes avec globules rouges, et absence de placards endothéliaux, est un liquide de pleurésie tuberculeuse. L'examen cytoscopique du liquide pleural est au moins aussi nécessaire que l'analyse bactériologique des crachats au cas de tuberculose pulmonaire douteuse. Dans toutes les pleurésies le cyto-diagnostic s'impose. Toute observation de pleurésie dans laquelle le cyto-diagnostic fait défaut, sera à l'avenir une observation incomplète. On le sait dans mon service, et on n'y manque jamais.

Pour si certain que vous soyez de votre diagnostic clinique, cela ne suffit pas; vous pouvez avoir des surprises. Telle pleurésie que vous considérez comme tuberculeuse parce

qu'elle est survenue dans le cours d'une tuberculose pulmonaire avérée, peut n'être pas tuberculeuse; telle autre pleurésie, que vous supposez grippale parce qu'elle s'est déclarée dans le cours ou dans la convalescence de la grippe, est peut-être une pleurésie tuberculeuse qui s'est développée à la faveur de l'infection grippale; on en a cité des exemples¹. Certaines pleurésies séro-fibrineuses d'origine traumatique, qu'on serait tenté de rapporter au seul traumatisme, sont en réalité des pleurésies tuberculeuses, le traumatisme ayant favorisé l'apparition d'une bacillose jusqu'alors latente².

Veillez remarquer que dans cette étude je n'ai visé que la pleurésie tuberculeuse aiguë; c'est surtout à cette pleurésie que s'adresse la formule cellulaire précédemment décrite. Elle peut s'appliquer néanmoins à des pleurésies tuberculeuses datant de plusieurs mois, si j'en juge par le cas d'un de nos malades de la salle Saint-Christophe, n° 3. Cet homme traîne une pleurésie constatée par plusieurs médecins il y a déjà longtemps. La ponction aspiratrice a donné issue à un litre de liquide citrin, le cyto-diagnostic (lymphocytes et globules rouges) a décelé la nature tuberculeuse de cette pleurésie et le séro-diagnostic est arrivé au même résultat.

Toutefois la formule peut être tout autre s'il s'agit de vieille pleurésie tuberculeuse, et surtout d'hydropneumothorax tuberculeux, ou de pleurésie développée au contact de grosses lésions tuberculeuses du poumon. En pareille circonstance, ce n'est pas la lymphocytose qui domine, ce sont « des polynucléaires vieillis, déformés, à noyau très divisé, ainsi que des éléments à protoplasma vésiculeux et quelquefois même des masses amorphes qui semblent dériver de l'endothélium ». Pour cette catégorie de pleurésies, c'est surtout à la clinique de faire le diagnostic. En cas de doute, on pourrait recourir aux cultures, aux inoculations, au séro-diagnostic, mais il est à remarquer que le séro-diagnostic et les inoculations aux cobayes donnent des résultats moins

1. Dopter et Tanton. *Loco citato*.

2. Chauffard. *Semaine médicale*, 1896, p. 81. — Barjon et Lesieur. *Lyon médical*, 5 mai 1901.